Münster 1935 No 139 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Über das Zusammenwirken von Strophantin und Coffein auf die Dehydrierungsvorgänge

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von

Richard Ovelöper
(Zahnarzt)
aus Unna / Westf.

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Klinge.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent; Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber das Zusammenwirken von Strophantin und Coffein auf die Dehydrierungsvorgänge.

Im Auswertungsversuch an der Katze hatte sich ergeben, daß die Giftwirkung des Strophantins durch Vorbehandlung mit größeren Coffeingaben verstärkt und durch kleinere Coffeingaben abgeschwächt wird.[1]) Diese Unterschiede in der Wirkungsweise von zwei Arzneimitteln bei gleichzeitiger Darreichung in wechselndem Mengenverhältnis beruht auf einer unterschiedlichen Beeinflussung von intermediären Stoffwechselvorgängen.

Schäfer[1]) untersuchte das Verhalten der Milchsäurebildung in Gegenwart der beiden Gifte und stellte eine potenzierte Hemmung der Milchsäurebildung fest, die nach Versuchen von Schmeinck[2]) auf eine verringerte Phosphatveresterung zurückzuführen ist, die Vorbedingung für einen geregelten Kohlenhydrateabbau ist. Untersuchung der Kombinationswirkung von Coffein und Strophantin auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe war Gegenstand einer Arbeit von Frye[3]). Es konnte in ihr der Nachweis erbracht werden, daß hohe Coffeingaben die Strophantinwirkung in entgegengesetzter Richtung beeinflussen wie kleine Coffeingaben. Die stärkste Steigerung des Sauerstoffverbrauchs tritt zumeist bei den errechneten therapeutischen Gaben der beiden Gifte auf.

In der vorliegenden Arbeit sollen die früheren Ergebnisse an einer weiteren Stoffwechselleistung des Gewebes und zwar an den Dehydrierungsvorgängen erweitert und ergänzt werden. Die Versuchsanordnung war die im hiesigen Institut übliche. Alle Werte sind Mittelwerte aus Doppelbestimmungen.

---

[1]) Schäfer: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
[2]) Schmeinck: ebenda 1934.
[3]) Frye: ebenda 1935.

Versuchsserie I.

In der ersten Versuchsserie wurde untersucht, in welcher Weise Coffein und Strophantin sowie ihre Kombinationen die Dehydrierung der im Skelettmuskel enthaltenen Nährstoffe (Gewebsdonatoren) beeinflussen. Der durch die Gewebsdehydrasen aktivierte Wasserstoff der Donatorsubstanzen wird dabei von Methylenblau unter Entfärbung aufgenommen. Dieser Vorgang ist ein Reduktionsvorgang. Die Gewebsdonatoren geben Wasserstoff ab und gehen in relativ sauerstoffreichere Verbindungen über. Als Untersuchungsmaterial diente die Skelettmuskulatur von Rind und Frosch.

Die Versuchsergebnisse sind aus der Tabelle 1 zu entnehmen.

Das Coffein hemmt in starken Verdünnungen die Dehydrierungsvorgänge im Skelettmuskel sehr stark und beschleunigt sie in höheren Konzentrationen. Das gleiche Verhalten finden wir auch für die Sauerstoffzehrung im Skelettmuskel, wie aus der Arbeit von Goldlücke[4]) hervorgeht. Das Strophantin dagegen ist in stärkeren Verdünnungen wirkungslos und verlangsamt nur in höheren Konzentrationen die Entfärbung des Methylenblaus. In einem Versuch mit Rindermuskel betrug die Entfärbungszeit des Kontrollversuchs ohne Strophantin 29 Minuten und nach Zusatz der Konzentrationen 10^{-12} — 10^{-5} 28, 27, 28, 30, 32, 34, 35 und 36 Minuten.

Lassen wir gleichzeitig Strophantin und Coffein einwirken, so tritt eine Gesamtwirkung auf, die sich durchaus nicht aus der Summe der Einzelwirkungen voraussagen läßt. Es wurden jedesmal zwei Kombinationsreihen angesetzt, indem einmal die Strophantinkonzentrationen $1 \cdot 10^{-9}$ und dann die Strophantinkonzentrationen $1 \cdot 10^{-5}$ konstant gehalten wurden. Es zeigte sich, daß die starke Hemmung bei niedrigen Coffeinkonzentrationen durch Strophantin, das selbst hemmend wirkt, nahezu vollkommen aufgehoben wird, andererseits wird der fördernde Einfluß von hohen Coffeinkonzentrationen durch Strophantin ausgeglichen.

In Versuch 1 beträgt das Dehydrierungsvermögen bei $1 \cdot 10^{-10}$ Coffein 68 und von $1 \cdot 10^{-9}$ Strophantin 89. Bei additiver Wirkung hätte man eine Steigerung der Coffeinhemmung durch Strophantin erwarten müssen und zwar um 43% (Dehydrierungsvermögen = 57). Statt dessen finden wir eine Hemmung von 2 %, d. h. das Strophantin hat die Coffeinhemmung vollkommen ausgeglichen. Im gleichen Versuche beträgt die Steigerung des

[4]) Goldlücke: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

Tabelle 1.

Skelettmuskel: ohne Zusatz

Versuchsanordnung	Vers. 1: Rind			Vers. 2: Frosch		
	Min.	Dehydrierungsvermögen		Min.	Dehydrierungsvermögen	
		gefund.	theoret.		gefund.	theoret.
Kontrollversuch	24,5	100		15	100	
Coffein 1.10^{-10}	36	68		21	72	
1.10^{-9}	32	77		19	79	
1.10^{-8}	29	85		17,5	86	
1.10^{-7}	26	94		16,5	91	
1.10^{-6}	24	102		16	94	
1.10^{-5}	22	111		15,5	97	
1.10^{-4}	19	129		14,5	103	
1.10^{-3}	16	153		14	107	
Kontrollversuch	46	100		48	100	
Strophantin 1.10^{-9}	51,5	89		54,5	88	
„ + Coffein 1.10^{-10}	47	98	57	51	94	60
1.10^{-9}	49,5	93	66	52	92	67
1.10^{-8}	50,5	92	74	56	86	74
1.10^{-7}	50,5	92	83	57,5	84	79
1.10^{-6}	53	87	91	59	81	84
1.10^{-5}	52,5	88	100	59,5	80	85
1.10^{-4}	53	87	118	55	87	91
1.10^{-3}	54	85	142	54,5	88	95
Kontrollversuch	41	100		34	100	
Strophantin 1.10^{-5}	43	96		42,5	80	
„ + Coffein 1.10^{-10}	32,5	126	64	35	97	52
1.10^{-9}	38	108	73	34,5	99	59
1.10^{-8}	39,5	104	81	37	92	66
1.10^{-7}	40	103	90	44	77	71
1.10^{-6}	40	103	98	44,5	76	74
1.10^{-5}	42	98	107	43	79	77
1.10^{-4}	43	96	125	40	85	83
1.10^{-3}	44,5	92	149	39	87	87

Dehydrierungsvermögens durch Coffein $1 \cdot 10^{-3}$ 53%. In Verbindung mit Strophantin $1 \cdot 10^{-9}$ ist das Dehydrierungsvermögen um 15% herabgesetzt statt einer Steigerung von 42% bei Addition der Einzelwirkungen. Bei Betrachtung der Versuchsergebnisse fällt auf, daß in den Kombinationen von Strophantin und Coffein mit Ausnahme von niedrigen Coffeinkonzentrationen die Strophantinwirkung bestehen bleibt. Der Coffeineinfluß bei Strophantingegenwart ist vollkommen verloren gegangen. Niedrige Coffeinkonzentrationen verringern den hemmenden Einfluß des Strophantins; hohe Coffeinkonzentrationen sind ohne Einfluß.

Versuchsserie II.

In den folgenden Versuchen wurde ausgewaschene Skelettmuskulatur von Kaninchen und Rind verwendet (Tabelle 2 u. 3). Derart vorbehandeltes Gewebe baut u. a. Bersteinsäure leicht ab, weil die Succinodehydrase nicht wasserlöslich ist und fest im Gewebe haftet.

Strophantin fördert in starken Verdünnungen die Dehydrierung der Bernsteinsäure und verschlechtert sie in starken Konzentrationen, wenn auch nur ganz unwesentlich. Die Coffeinwirkung verläuft dem Strophantin entgegengesetzt.

Tabelle 2.

Skelettmuskel: Bernsteinsäure-Zusatz

Versuchsanordnung		Minuten		Dehydrierungsvermögen		
		Rind	Kaninchen	Rind	Kaninchen	Mittel
Kontrollversuch		41	43	100	100	100
Strophantin	1.10^{-12}	37	32,5	111	132	122
	1.10^{-11}	38	33,5	108	128	118
	1.10^{-10}	39	35,5	105	121	113
	1.10^{-9}	41	38,5	100	111	106
	1.10^{-8}	42	41,5	98	104	101
	1.10^{-7}	45,5	40	90	108	99
	1.10^{-6}	46	40	89	108	99
	1.10^{-5}	45	43,5	91	99	95

Tabelle 3.

Skelettmuskel: Bernsteinsäure-Zusatz

Versuchsanordnung	Vers. 1: Rind			Vers. 2: Kaninchen		
	Min.	Dehydrierungsvermögen		Min.	Dehydrierungsvermögen	
		gefund.	theoret.		gefund.	theoret.
Kontrollversuch	35	100		37	100	
Coffein 1.10^{-10}	41	85		45	82	
1.10^{-9}	39,5	89		45,5	81	
1.10^{-8}	38	92		42	88	
1.10^{-7}	37	94		40	93	
1.10^{-6}	36,5	96		37	100	
1.10^{-5}	35,5	99		36	103	
1.10^{-4}	36	97		33	112	
1.10^{-3}	35,5	99		31	119	
Kontrollversuch	34	100		31	100	
Strophantin 1.10^{-9}	33	103		28	111	
„ + Coffein 1.10^{-10}	33	103	88	31	100	93
1.10^{-9}	32,5	104	92	33,5	93	92
1.10^{-8}	34,5	99	95	34	91	99
1.10^{-7}	33,5	101	97	34,5	90	104
1.10^{-6}	35,5	96	99	36	86	111
1.10^{-5}	37	92	102	38	82	114
1.10^{-4}	37,5	91	100	39,5	79	123
1.10^{-3}	40,5	84	102	42	74	130
Kontrollversuch	20	100		28	100	
Strophantin 1.10^{-5}	31,5	92		36,5	72	
„ + Coffein 1.10^{-10}	35,5	82	77	42,5	66	54
1.10^{-9}	34,5	84	81	40	70	53
1.10^{-8}	33	88	84	38	74	60
1.10^{-7}	33	88	86	37	76	65
1.10^{-6}	32	91	88	35	80	72
1.10^{-5}	35,5	82	91	33	85	75
1.10^{-4}	37	78	89	32	87	84
1.10^{-3}	40	72	91	37	76	91

Beim Zusammenwirken von niedrigen Strophantingaben ($1 \cdot 10^{-9}$) mit Coffein geht sowohl die Coffein- wie auch die Strophantinwirkung vollkommen verloren. Die Wirkungskurve des Coffeins kehrt sich auf Strophantinzusatz um, derart, daß die Hemmungswirkung mit der Coffeinkonzentration ansteigt, während ohne Strophantinzusatz das Coffein mit steigenden Verdünnungen zunehmend hemmt. In Versuch 2 hat das Strophantin $1 \cdot 10^{-9}$ die Dehydrierung der Bernsteinsäure um 11% gesteigert und die Coffeinkonzentration $1 \cdot 10^{-3}$ um 19%. Statt einer Förderung von 30% bei Addition der Wirkung finden wir eine Hemmung von 26% bei gleichzeitigem Zusatz beider Stoffe.

Beim Zusammenwirken hoher Strophantinkonzentrationen mit Coffein tritt in den Rinderversuchen eine reine Addition der Einzelwirkungen auf mit Ausnahme von Coffein $1 \cdot 10^{-5}$—$1 \cdot 10^{-3}$, wo die Strophantinhemmung durch Coffein erheblich verstärkt ist. In den Kaninchenversuchen ist die Strophantinhemmung durch Coffein leicht abgeschwächt. Der Verlauf der Wirkungskurve des Coffeins bei hohen und niedrigen Strophantingaben ist grundverschieden. Sowohl niedrige wie hohe Coffeingaben haben in Verbindung mit Strophantin gleiche hemmende Wirkung.

Versuchsserie III.

Bei Untersuchung der Stoffwechselwirksamkeit von Herzmitteln ist besonders ihre Einwirkung auf den Stoffwechsel des Herzmuskels von Bedeutung, weil sich bei ihm eine Aenderung seiner Funktion zeigt. Wir wissen, daß der Herzmuskel für seine Energielieferung in erster Linie Glukose verwendet und erst in zweiter Linie Glykogen. Die Herzmuskelversuche wurden sowohl ohne Zusatz von Glukose wie auch mit Glukosezusatz angestellt. Die Herzen stammten vom Rind und Schwein.

Wie aus den Tabellen 4 und 5 hervorgeht, fördert Strophantin in niedrigen Gaben die Dehydrierungsvorgänge im Herzmuskel und verschlechtert sie in hohen Konzentrationen. Die Coffeinwirkung ist nur gering. Hemmungen treten hier besonders bei starken Verdünnungen auf und Förderungen bei hohen Konzentrationen.

Die Kombinationsversuche vom Coffein und Strophantin $1 \cdot 10^{-9}$ zeigen, daß beim Schwein die Strophantinwirkung überwiegt und beim Rind die Coffeinwirkung. In Verbindung mit

hohen Strophantinkonzentrationen $1 \cdot 10^{-5}$ wird die Strophantinhemmung durch Coffein nicht weiter verstärkt. Sie wird sogar, das gilt besonders für Schweineherz, nicht nur vollkommen aufgehoben, sondern sogar in eine starke Förderung, besonders durch die Coffeinkonzentrationen $1 \cdot 10^{-8} — 1 \cdot 10^{-6}$ umgewandelt. Das Dehydrierungsvermögen ist stets größer als der Summe der Teilvorgänge entspricht. Im Gegensatz hierzu sind die gefundenen Werte bei der Kombination von niedrigen Strophantingaben mit Coffein niedriger als die theoretischen Additionswerte. Hohe Strophantingaben wirken in Verbindung mit Coffein also anders als niedrige.

Tabelle 4.

Herz: ohne Zusatz

Versuchsanordnung	Minuten		Dehydrierungsvermögen		
	Rind	Schwein	Rind	Schwein	Mittel
Kontrollversuch	18	23	100	100	100
Strophantin 1.10^{-12}	17	23	105	100	103
1.10^{-11}	18	24	100	96	98
1.10^{-10}	19,5	21	92	109	100
1.10^{-9}	17	21,5	105	107	106
1.10^{-8}	20	24	90	96	93
1.10^{-7}	21,5	25,5	84	90	87
1.10^{-6}	20,5	26	88	88	88
1.10^{-5}	22	27,5	82	84	83

Tabelle 5.

Herz: ohne Zusatz

Versuchsanordnung	Vers. 1: Rind			Vers. 2: Schwein		
	Min.	Dehydrierungsvermögen		Min.	Dehydrierungsvermögen	
		gefund.	theoret.		gefund.	theoret.
Kontrollversuch	18	100		25	100	
Coffein 1.10^{-10}	18	100		25,5	98	
1.10^{-9}	21,5	84		26	96	
1.10^{-8}	21	86		24,5	102	
1.10^{-7}	19,5	92		23	108	
1.10^{-6}	19,5	92		24	103	
1.10^{-5}	19	95		22	114	
1.10^{-4}	18	100		22	114	
1.10^{-3}	20,5	88		26,5	95	
Kontrollversuch	27	100		33	100	
Strophantin 1.10^{-9}	25	108		29	114	
„ + Coffein 1.10^{-10}	30	90	108	39,5	84	112
1.10^{-9}	29,5	92	92	33	100	110
1.10^{-8}	26	104	94	28,5	115	116
1.10^{-7}	29	93	100	29	114	122
1.10^{-6}	30	90	100	29	114	107
1.10^{-5}	28,5	95	103	28,5	115	128
1.10^{-4}	25	108	108	28	118	128
1.10^{-3}	23	117	96	31,5	105	109
Kontrollversuch	30,5	100		28	100	
Strophantin 1.10^{-5}	33,5	91		31	91	
„ + Coffein 1.10^{-10}	33	92	91	26	108	89
1.10^{-9}	33	92	75	25	112	87
1.10^{-8}	32,5	94	77	20,5	136	93
1.10^{-7}	32	96	83	21,5	130	99
1.10^{-6}	27	113	83	20,5	136	94
1.10^{-5}	30,5	100	87	23,5	119	105
1.10^{-4}	27,5	111	92	24	117	105
1.10^{-3}	26	117	80	29	97	86

Versuchsserie IV.

Der Abbau der Glukose (Tabelle 6 u. 7) wird in unseren Versuchen durch Strophantin mit ansteigender Konzentration verschlechtert und durch Coffein verbessert. Das Maximum der Coffeinwirkung liegt bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-4}$.

In den Kombinationsversuchen von Strophantin $1 \cdot 10^{-9}$ mit Coffein macht sich lediglich die Strophantinwirkung geltend. Der fördernde Einfluß des Coffeins wird durch Strophantin aufgehoben. Auch in Verbindung mit hohen Strophantinkonzentrationen überwiegt im allgemeinen die Strophantinwirkung. In jedem Falle ist, vielleicht mit alleiniger Ausnahme vom Schweineherz bei hohem Strophantingehalt, das normale Wirkungsbild des Coffeins durch Strophantinzugabe verschwunden.

Tabelle 6.

Herz : Glukosezusatz

Versuchsanordnung		Minuten		Dehydrierungsvermögen		
		Rind	Schwein	Rind	Schwein	Mittel
Kontrollversuch		24	46	100	100	100
Strophantin	1.10^{-12}	24,5	46	98	100	99
	1.10^{-11}	25,5	49	94	94	94
	1.10^{-10}	26	50	92	92	92
	1.10^{-9}	31	51	78	90	84
	1.10^{-8}	34	52	71	88	79
	1.10^{-7}	35,5	54,5	68	84	76
	1.10^{-6}	36	58	67	79	73
	1.10^{-5}	38	60	63	77	70

Tabelle 7.

Herz : Glukosezusatz

Versuchsanordnung		Vers. 1: Rind			Vers. 2: Schwein		
		Min.	Dehydrierungsvermögen		Min.	Dehydrierungsvermögen	
			gefund.	theoret		gefund.	theoret.
Kontrollversuch		21	100		49	100	
Coffein	1.10^{-10}	21,5	98		48,5	101	
	1.10^{-9}	20,5	102		48	102	
	1.10^{-8}	19	110		46,5	105	
	1.10^{-7}	19	110		46	106	
	1.10^{-6}	17,5	120		44	111	
	1.10^{-5}	16,5	127		40,5	121	
	1.10^{-4}	15	140		41	119	
	1.10^{-3}	20	105		45	109	
Kontrollversuch		21	100		35,5	100	
Strophantin	1.10^{-9}	26	81		38,5	92	
„ + Coffein	1.10^{-10}	25	84	77	35	101	93
	1.10^{-9}	25	84	83	40,5	88	94
	1.10^{-8}	23,5	89	91	40,5	88	97
	1.10^{-7}	24	88	91	44	81	98
	1.10^{-6}	23,5	89	101	42,5	84	103
	1.10^{-5}	26	81	108	40,5	88	113
	1.10^{-4}	27	78	121	38,5	92	111
	1.10^{-3}	35	60	86	37,5	95	101
Kontrollversuch		19,5	100		29,5	100	
Strophantin	1.10^{-5}	24	81		28	105	
„ + Coffein	1.10^{-10}	19	103	77	29	102	106
	1.10^{-9}	20,5	95	83	28,5	103	107
	1.10^{-8}	22	89	91	30	98	110
	1.10^{-7}	22,5	87	91	27	107	111
	1.10^{-6}	23	85	101	25	118	116
	1.10^{-5}	23	85	108	26,5	111	126
	1.10^{-4}	24	81	121	27	109	124
	1.10^{-3}	25,5	77	86	27	109	114

Zusammenfasssung.

Es wurde das Zusammenwirken von Coffein und Strophantin auf eine Reihe von Dehydrierungsvorgängen im überlebenden Gewebe untersucht. Das Coffein hemmt in niedrigen Konzentrationen die Dehydrierungsvorgänge und steigert sie in höheren Konzentrationen. Das Strophantin dagegen hemmt sie in höheren Konzentrationen und regt sie in starken Verdünnungen an. Bei gleichzeitiger Einwirkung beider Gifte wird die Coffeinwirkung durch Strophantin ausgeschaltet, derart, daß sich die Strophantinwirkung fast vollkommen durchsetzt. Strophantin hebt also sowohl die hemmenden wie auch die fördernden Einwirkungen des Coffeins auf. Eine Addition beider Giftwirkungen wird nur selten beobachtet. Meist ergeben sich überraschende Gesamtwirkungen, indem z. B. beide Verbindungen für sich die Dehydrierung hemmen, bei kombiniertem Zusatz dagegen steigern. Geringe Coffeingaben beseitigen den hemmenden Einfluß von hohen Strophantinkonzentrationen bzw. schwächen ihn stark ab.

Lebenslauf.

Am 9. Oktober 1901 wurde ich zu Unna geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule zu Unna-Königsborn und neunjährigem Besuch des Reform-Realgymnasiums zu Unna studierte ich Rechtswissenschaft. Im W. S. 1927 wandte ich mich dem Studium der Medizin und Zahnheilkunde zu, bestand Anfang 1930 das Physikum an der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster und im Jahre 1932 daselbst das zahnärztliche Staatsexamen.